Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Breslau
(Direktor: Ptof. Dr. Fraenkel)

Über die Giftwirkung des Gynergens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

bei der

Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Elfriede Schäfer
approb. Ärztin

Breslau 1930

Breslauer Genossenschaftsbuchdruckerei, E. G. m. b. H., Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.
I. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Hermstein.
II. Berichterstatter: Professor Dr. Fraenkel.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Giftwirkung des Gynergens.

Auf dem Gebiete der Secaleforschung, nämlich in dem Bestreben, aus dem Secale die einzig wirksame Substanz zu isolieren, brachten die Arbeiten von Tankret, später Barger und Dale den ersten bedeutenden Fortschritt. Ihnen gelang es, verschiedene Alkaloide zu isolieren: Das Ergotamin, das Hydroergotamin und das Ergotoxin. Jedoch zeigte sich, daß dem Ergotamin jede Wirksamkeit auf den Uterus fehlt, daß ferner das Ergotoxin wohl Uteruskontraktionen bewirkt, daß aber dessen Ausbeute und Wirkungswert nicht mit der Wirkung der Ausgangsdroge übereinstimmen. (Stoll.)

Barger, Dale und Kutscher fanden weiter proteinogene Amine, die eine große Wirksamkeit auf den Uterus besitzen, das Tyramin und Histamin. Diese Amine wirken aber anders als gute Secalepräparate, wie die klinischen Untersuchungen von Rübsamen ergeben haben: „Die Wirkung der Amine setzt rascher ein, klingt dafür aber auch viel schneller wieder ab."

Stoll gelang nun im Jahre 1918 die Darstellung einer neuen kristallinischen Substanz, die den Namen Ergotamin erhielt. Es ist dies ein hochmolekularer Körper, der die für Mutterkorn charakteristischen Eigenschaften besitzt. Zur therapeutischen Verwendung wird er in ein wasserlösliches Salz übergeführt, das Ergotamintartrat, da die freie Base Ergotamin schwer löslich und unbeständig ist.

Schon bei einer Verdünnung von 1 : 20 Millionen konnten Spiro und Matsuyama Wirkungen auf den Meerschweinchenuterus beobachten: Steigerung oder Hervorrufen rhythmischer Pendelbewegungen. Die Tonusbeeinflussung ist nicht gleichmäßig, einmal Steigerung oder bei zu hohen Dosen Senkung (Spiro). Die Wirkung setzt nicht spontan ein, sondern erst nach einer gewissen Latenz, aber desto länger dauert sie an. Anscheinend verankert sich das Ergotamin fest in der Uterusmuskulatur, denn selbst nach mehrmaligem Auswaschen mit reiner Ringerlösung hält die Wirkung an.

Guggisberg stellte fest, daß Ergotamin in kleinen Dosen, intravenös gegeben, bei Hund und Katze eine Blutdrucksteigerung, in größeren Dosen beim Kaninchen Blutdrucksenkung hervorruft. Ergotamin ist ebenso wie das Ergotoxin ein sympatikuslähmendes Gift (Umkehr der Adrenalinwirkung). Endlich sind die toxischen Erscheinungen des Ergotamins die gleichen, wie sie bei Mutterkornepidemien beobachtet wurden: Ergotismus in Gestalt von Krämpfen und Gangrän.

Kleine Dosen sind unschädlich. Diesen Untersuchungen zufolge ist das Alkaloid Ergotamin anscheinend derjenige Bestandteil des Secale cornutum, der die für Mutterkorn spez. pharmakodynamischen und toxikologischen Eigenschaften besitzt. Die toxischen Nebenerscheinungen treten nur nach sehr hohen Dosen ein. Die Grenzen zwischen therapeutischer und toxischer Dosis liegen weit auseinander. Spiro und Dale kamen auf Grund ihrer pharmakologischen Untersuchungen zu dem Endergebnis:

1. Der Hauptträger der Mutterkornwirkung ist ein kristallisches Alkaloid: Das Ergotamin.
2. Therapeutische und toxische Wirkung des Secale beruhen auf derselben Substanz.
3. Die Abnahme der Wirksamkeit der Droge beruht auf der Unbeständigkeit des Ergotamins.

Die klinischen Erfahrungen, die man bisher gewonnen hat, sind fast durchweg sehr gut. Spiro, Gyr, Frey, Boewing, Turold, Weinsheimer, Mennet, H. Freund, Hofmeyer, Lützenkirchen, Guggisberg, Schimmel, Schnitzer, besonders v. Mikulicz-Radecki berichten über meistens günstige Erfolge.

Gynergen findet Anwendung bei Nachgeburtsblutungen, prophylaktische, bei drohenden Atonieen, sowohl bei Geburten, per vias naturales, wie bei Sectio caesaria, ferner bei Lochienverhaltungen und Fieber im Wochenbett, außerdem wird Gynergen empfohlen bei der Aborttherapie, hier besonders bei komplettem Abort, zur Vermeidung weiterer Erschlaffungsblutungen."

Gynergen als Wehenmittel zu geben, scheint doch immer noch gewagt. Die Erfahrungen hierüber sind wohl noch zu gering. Lediglich Weinsheimer ist mit seinen Resultaten zufrieden, obgleich er in einem Falle auch einen Mißerfolg zu verzeichnen hat. Er warnt deshalb vor Gynergenanwendung als Wehenmittel intra partum für die Praxis. Schon bei sehr kleinen Dosen (¼ mg) kann es zu tetanischen Kontraktionen kommen, die das Kind

stark gefährden. Die Unzuverlässigkeit des Präparates in diesem Falle scheint auf der Schwierigkeit der richtigen Dosierbarkeit des Gynergens zu beruhen gegenüber dem individuell verschieden empfindlichen Uterus, wobei stets im Vordergrunde die Frage der Gefährdung des Kindes steht. v. Mikulicz-Radecki kommt zu dem Schluß: „Auf Grund unserer Erfahrungen ist Gynergen ein hervorragendes Secalepräparat zur Bekämpfung von Nachgeburtsblutungen, Spätblutungen im Wochenbett und Nachblutungen nach Aborten, sowie zur Bekämpfung von Fieber im Wochenbett und nach Ausräumung von Aborten." Ähnlich sind die Ansichten anderer Autoren.

Die Applikation des Gynergens geschieht in Form von Tabletten, in Tropfenlösung für den internen Gebrauch und in Ampullen für die parenterale Darreichung. Die Tropfenlösung beträgt 0,1%, die Ampullen enthalten 0,05% sterile Lösung von Gynergen.

Die Dosis zur subkutanen Injektion in der Nachgeburtsperiode beträgt 0,5 ccm Gynergen = 0,25 mg Ergotamintartrat.

Bei dieser Gabe, die genügt und lange genug anhält, sind nur ausnahmsweise Nebenwirkungen zu befürchten. Bei schweren Atonieen kann auf 1,0 ccm erhöht werden, — nach einer halben Stunde kann man die Injektion wiederholen. Während der Geburt jedoch empfiehlt Guggisberg als Normaldosis 0,20 ccm, also erheblich weniger, wobei er von einer Wiederholung der Gabe abrät. Per os gegeben tritt die Wirkung des Gynergens langsam ein, offenbar findet, nach Meinung von Stoll, im Magendarmtraktus eine teilweise Zerstörung des Stoffes statt. 20 bis 30 Tropfen Gynergen in der Geburtsperiode oder im Puerperium sind üblich. Diese entsprechen einer Dosis von 1,0 bis 1,5 Ergotamintartrat. Bei gynäkologischen Blutungen empfehlen viele Autoren, Tabletten zu verabreichen. Turold geht bis zu 6 Tabletten täglich. Eine Tablette enthält 1,0 mg Ergotamintartrat. Neuerdings weist v. Mikulicz-Radecki auf seine ausgezeichneten Erfolge mit intravenös applizierten Gynergen hin. In Fällen, wo jedes andere Mittel versagt, den Uterus zur Kontraktion zu bringen, bei schwersten Atonieen, vermochte er die lebensbedrohte Pat. zu retten. Es liegt dies zweifellos an der äußerst raschen Wirkung auf dem Blutwege. Allerdings ist nach seiner Meinung die intravenöse Injektion nur dann indiziert, wenn der starke Blutverlust das Leben in Gefahr bringt, und dann auch nur, wenn der

Uterus völlig leer ist. Uterusinhalt kann Atonieen bedingen oder sie verstärken, so daß Gynergen seine wirksame und unterstützende Kraft nicht genügend entfalten kann. Ebenso wenig ist dies der Fall bei intramuskulärer Injektion, wenn Haftungsanomalien der Plazenta vorliegen.

Eine bereits umfangreiche Gynergenliteratur beweist das rege Interesse, mit dem man die immer vollkommenere Entwicklung eines guten Secalepräparates verfolgt. Daß Gynergen aufs wärmste von vielen Seiten empfohlen wird wegen seiner ausgezeichneten Wirkung, wurde bereits erwähnt. Andererseits müssen auch jene Fälle näher beleuchtet werden, wo die Gynergenmedikation weniger günstigen Erfolg zeigte, um, wie Goldberger in seiner neuesten Veröffentlichung meint, die Notwendigkeit einer Revision des Mittels, besonders seiner Dosierung, nahe zu legen.

Es ist angebracht, einige wenige Fälle in den Rahmen dieser Arbeit einzureihen, bei denen die Gynergendarreichung als Wehenmittel dem gewünschten Erfolge nicht nur nicht entsprach, sondern unangenehme Nebenerscheinungen hervorrief. Ich stelle diese den eigentlichen Fällen voran.

Weinsheimer, der bei der Gynergenverabfolgung fast nur befriedigende Resultate zu verzeichnen hat, mußte in einem Falle doch erleben, daß infolge zu starker Wehen durch Gynergen eine Beckenausgangszange gemacht werden mußte, da die kindlichen Herztöne sich verschlechterten. Ganz entschieden gegen die Anwendung von Gynergen hat sich Körting ausgesprochen, er schildert an 2 Fällen die ungünstige Wirkung:

1. Infolge der Gynergeninjektion (¼ mg subkutan) wegen Wehenlosigkeit intra partum, trat ein Tetanus uteri ein und die Frau kollabierte mit Aussetzen von Atmung und Herzschlag nach Einleitung einer Ätherchloroformnarkose zwecks sofortiger Entbindung des Kindes.
2. In einem weiteren Fall injizierte er wegen Blutung in Puerperio 1½ ccm Gynergen subkutan und beobachtete eine 3 Stunden anhaltende Anästhesie des linken Armes mit langdauernden Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schweißausbruch. Zweifelsohne ist hier der Mißerfolg auf Überdosierung zurückzuführen.

Ebenso beobachtete Boewing (Gynergen, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Antonia uteri) 2 Fälle mit durchaus unbefriedigendem Erfolg:

1. Er erlebte einen Tetanus uteri nach ½ mg Gynergen. Dasselbe gab er bei sekundärer Wehenschwäche, nachdem schon 2 Spritzen Pituglandol vergeblich injiziert worden waren. Nach seiner Meinung auch hier Überdosierung.
2. Bei einer 36 stündigen Kreißenden mit völlig erweitertem Muttermund und sekundärer Wehenschwäche sollte Zangenextraktion gemacht werden, er gab prophylaktisch Gynergen intramuskulär. Die Extraktion war wegen der heftigen Uteruskontraktion sehr schwierig. Das Kind war tief asphyktisch. Auch in diesem Fall soll die Überdosierung schuld sein.

Nunmehr komme ich zu den Fällen, bei denen von eigentlicher Giftwirkung die Rede ist. Es sind auch hier mehrere Fälle bekannt geworden. (Goldberger, Brandeß, Kienlin, Heyer, Spiegel.) Wir erlebten selbst einen Fall an der Breslauer Klinik, bei dem nach Gynergendarreichung periphere Gangrän des rechten Fußes eintrat.

Fall I.

Am 22. Mai 1927 wurde die 42 jährige Frau eingeliefert. Sie gab an, 2 Spontangeburten und einen Abort im 3. Monat durchgemacht zu haben. Die Menstruation war stets unregelmäßig, alle 3 bis 6 Wochen. Die Allgemeinuntersuchung ergab nichts pathologisches. Am selben Tage setzten die Wehen ein und am 23. Mai begann die Geburt. Nabelschnurvorfall komplizierte den Fortgang der Geburt und machte schnellste Entbindung des Kindes notwendig. Innere Wendung auf den Fuß mit nachfolgender Extraktion führten rasch zum Ziel. Das Kind, asphyktisch im 1. bis 2. Grade, wurde mit Wechselbädern, Schlundkatheter, Lobelin behandelt, es atmete spontan und schrie bald.

1 ccm Pituglandol bewirkte Lösung der Plazenta. Sie konnte exprimiert werden und zeigte sich vollständig. Der Uterus kontrahierte sich gut, doch wurde zur besseren Involution am gleichen Tage 1 ccm Gynergen verabreicht, desgleichen am folgenden Tage. Vom 25. Mai ab gab man 4 Tage lang 2 ccm Secale. Am 30. Mai Temperaturanstieg auf 37,4 Grad. Der Puls wurde weich, deshalb gab man dreimal 0,2 Coffein. Der Uterus stand immer

handbreit über der Symphyse. Stark fötide Lochien machten eine Lyso-Scheidenspülung bei niedrigem Druck notwendig. Darauf subjektives Wohlbefinden, objektiv war kein Befund zu erheben: Leib weich, Zunge feucht, aber immer noch erhöhte Temperatur, bis 39,3 Grad. Fieber und schlechte Involution des Uterus indizierten weiter Gynergendarreichung, und zwar wurden dreimal 2 Tabletten gegeben. Am 6. Juni plötzlich begann die Frau über seit 2 Tagen bestehendes außerordentlich schmerzhaftes Kribbeln im rechten Fuß und Unterschenkel zu klagen. An sämtlichen Zehen stellte sich Taubheits- und Kältegefühl ein. Gegenüber dem linken Fuße wies der rechte Zyanose, aber keine Ödeme auf. Erst jetzt, nach einigen Tagen also, wurde das Gynergen abgesetzt, Wärmflaschen und Lichtbogen verordnet. Außerdem nahm man Einreibungen vor mit Spirit. camphorat. und Rheumasan. Daneben Atropin zweimal täglich 0,1. Die subjektiven Beschwerden und der objektive Befund blieben zunächst unverändert, doch am folgenden Tage schon ließen die Schmerzen am lateralen Abschnitt von Fußrücken und Sohle nach. Im Bereiche der 3. bis 5. Zehe trat allmählich aktive Hyperämie auf mit geringer oberflächlicher Schwellung. Abgesehen vom Atropin, das abgesetzt wurde, blieb man weiter bei der sonstigen Behandlung. Allmählich wich auch die Zyanose der 1. und 2. Zehe der Hyperämie. Die Schmerzen ließen völlig nach, nur noch wenig Taubheitsgefühl blieb zurück. Am 16. Juni kehrten ganz plötzlich wieder im ganzen Bereich des Fußes Schmerzen auf, bis auf eine kleine zirkumskripte Stelle an der großen Zehenspitze. 2 Tage später hob sich auf der Streckseite der großen Zehe die Epidermis ab und an der anästhetischen Stelle an der Spitze bildete sich ein blauroter pfenniggroßer Fleck. Glücklicherweise ging unter Ichthyolsalverbänden die blaurote Verfärbung zurück, es trat auch wieder Gefühl in diesem Bereich auf. Infolge weiterer energischer Wärmebehandlung war es möglich, die Pat. bald aufstehen zu lassen und am 28. Juni sie in nachfolgende ambulante Behandlung zu entlassen.

Fall II.

Ähnlich ist der von Goldberger in jüngster Zeit veröffentlichte Fall von der Prager Deutschen Universitätsklinik, obwohl das ursächliche Moment ein anderes ist.

Es handelt sich bei ihm um eine 26jährige Frau, die Oktober 1926 in seine Klinik eingeliefert wurde.

1 Spontan- und 2 Fehlgeburten hatte sie schon durchgemacht. Angeblich vor 6 Wochen letzte regelmäßige Periode. Vor mehreren Tagen aufgetretenes Fieber mit Schüttelfrost, Unterleibs- und Kreuzschmerzen veranlaßten den behandelnden Arzt, die Pat. der chirurgischen Klinik zu überweisen, da er eine Appendicitis vermutete. Er hatte 0,02 Morphium und Chinin verordnet, aber keine Ergotinpräparate. Jeglichen kriminellen Eingriff leugnete die Pat. ab. Die allgemeine Untersuchung ergab nichts pathologisches, dagegen fand man bei der genitalen Untersuchung eine schleimig eitrige Sekretion, verschlossenen Zervikalkanal, den Uterus entsprechend einer zweimonatigen Gravidität vergrößert. Rechts an der Fundusecke fand er einen pflaumengroßen Knoten, dem Uterus aufsitzend, sonst war das Abdomen weich, Temperatur 39,5 Grad, Puls 110, Leukozyten 11 000. Die Diagnose lautete auf Abortus imminens febrilis. Nach 2 Schüttelfrösten schwankte die Temperatur zwischen 38 und 39 Grad. Einige Tage später trat geringe Blutung auf, man fand den Muttermund verschlossen, den Douglasschen Raum und das kleine Becken von Exsudatmassen ausgefüllt, woraus sich in der kurz folgenden Zeit ein mächtiger, prall elastischer Tumor entwickelte. Vom hinteren Scheidengewölbe aus wurde dieser eröffnet und es entleerten sich etwa 2 Liter übelriechenden Eiters.

Kulturell fand man Streptokokken. Temperatur immer noch 38 Grad. 8 bis 10 Tage später tastete man im erweiterten äußeren Muttermund Plazentargewebe. Anscheinend hatte sich das Ei gelöst. Um die Ausstoßung zu beschleunigen, wurde 1 ccm Gynergen intramuskulär verabfolgt. Der erwünschte Erfolg blieb aus, deshalb bekam die Pat. in den folgenden 4 Tagen dreimal täglich je 12 Tropfen Gynergen per os.

Am 4. Tage aber traten Parästhesien in beiden Unterschenkeln auf. Objektiv war nichts Abnormes festzustellen, Gynergen wurde vorsichtshalber abgesetzt. Nach 3 Tagen ging das Ei spontan ab. Wegen neuerlich auftretender stärkerer Blutung wurden nochmals 12 Tropfen Gynergen verabreicht. Noch am selben Tage traten nun livide Flecken bis handbreit über die Malleolen an beiden unteren Extremitäten auf. Heiße Bäder, Amylnitrit und Natrium nitr. waren erfolglos. Die Parästhesien und Kälte der Unterschenkel griffen tags darauf auch auf die beiden Füße über. Von der kreidebleichen Grundfarbe der Haut hoben sich die blauviolett verfärbten Flecke

scharf ab und zeigten anscheinende Verbreiterung nach oben. Arterienpuls war nicht nachweisbar, weder in der Arteria poplitea, noch in der Dorsalis pedis.

In der Annahme, daß es sich um trophische Störungen handelt, die durch die Ausschaltung der sympathischen Gefäßnerven behoben werden könnten, wurde noch am gleichen Tage an der chirurgischen Klinik die periarterielle Sympathektomie nach Brüning-Lèriche am linken Bein ausgeführt. Eine Besserung trat jedoch nicht ein. Im Gegenteil wurde gerade am operierten Bein die Verfärbung am Vorfuß, vor allem an den Zehen, immer dunkler. Es bestand vollständige Anästhesie in den verfärbten Stellen. Ein tiefer Einschnitt in die Plantarseite der großen Zehe ließ keinen Tropfen Blut ausströmen, auch hatte die Pat. keine Schmerzen verspürt. Man zog deshalb die Amputation des linken Fußes in Erwägung. Doch auf den Rat des Pharmakologen, Professor Dr. Wiechowsky, wurde ein Versuch mit Theophyllin und Natr. nitros. in Maximaldosen gemacht.

Der Erfolg war eklatant: Am nicht operierten Bein konnte allmählich wiedereinsetzende Zirkulation festgestellt werden. Das operierte Bein zeigte zuerst kaum Veränderungen. Die lividen Flecke bildeten sich in den folgenden Tagen zu oberflächlichen Blasen um, die Nägel fielen aus, an der Ferse entstand ein Dekubitalgeschwür, das erst nach 2½ Monaten zur Ausheilung gelang. Theophyllin und Natr. nitros. wurden 6 Wochen lang weiter injiziert. Bei der Entlassung der Pat. war das rechte Bein völlig hergestellt, während man am linken beobachtete, daß die Haut des Fußrückens bis zum Knöchelgelenk stark atrophisch, glänzend, leicht violett war mit einzelnen hellroten Flecken und daß das ganze Gebiet vollständig anästhetisch war. Die Funktion des Fußes jedoch war ungestört bis auf die ersten 3 Zehen, die aktiv nicht bewegt werden konnten.

Die Nachuntersuchung nach einem Jahre ergab nun auch am linken Beine fast normale Verhältnisse, abgesehen von der Atrophie der Fuß-, Waden- und Oberschenkelmuskulatur. Die Funktion ist fast völlig normal. Die Glanzhaut ist nur noch auf den drei ersten Zehen vorhanden.

Es handelt sich nach Goldbergers Ansicht bei einem Fall von fieberhafter Fehlgeburt mit abgesacktem intraperitonealem Abszeß, darauf einsetzenden schweren Ver-

änderungen der Haut der unteren Extremitäten und vollständiger Aufhebung der Zirkulation in den betroffenen Gebieten, um eine ischiämische Nekrobiose der Haut.

Fall III.

Über einen Fall von „symmetrischer Gangrän beider Füße bei febrilem Abort und gleichzeitiger Gynergendarreichung" berichtet B r a n d e s.

Am 5. September wurde die 22 jährige unverheiratete Pat. eingeliefert. Bereits 2 Tage lang bestanden Schüttelfröste und hohes Fieber, die von der Pat. auf Spritzen zurückgeführt wurden, die ihr der behandelnde Arzt seit einiger Zeit verabfolgt hatte.

Nähere Nachforschungen ergaben, daß es sich um Salvarsaninjektionen handelte wegen einer der Pat. unbekannt gebliebenen Lues. Die Behandlung geschah in Abständen von 8 Tagen 0,3 Neosalvarsan. Die gynäkologische Untersuchung ergab drohenden Abort im dritten Monat. Auf Befragen gestand die Pat., selbst Seifenlösung in den Uterus gespritzt zu haben etwa 8 Tage vorher. Verletzungen waren nicht festzustellen, dagegen aufgetriebener, sehr druckempfindlicher Leib. Kein Aufstoßen, kein Erbrechen, Puls 120, Temperatur 38,5 Grad. Die Pat., von asthenischem Typus, hatte eine weiße, sehr zarte, empfindliche Haut. Die Schleimhäute zyanotisch. Es wurden Eisblase, 1 ccm Omnadin, Hypophysin und 2 Tabletten Verodigen verordnet. Am 6. September setzten leichte Wehen ein und gegen Abend erfolgte Ausstoßung der Frucht, 2 Stunden später folgte die Plazenta auf Hypophysin. Darauf wurden 1 ccm Gynergen und weiter der Eisbeutel gegeben. Vom 7. September ab täglich 2 Tabletten Gynergen. An diesem Abend sah die Pat. stark zyanotisch aus, Puls fliegend, über 150, stinkender Ausfluß. Der Leib zeigte sich nunmehr weniger aufgetrieben und druckempfindlich. Die Lungen wiesen keinen pathologischen Befund auf. Im allgemeinen machte die Pat. einen schwer septischen Eindruck, so daß die Prognose schlecht gestellt wurde. Die üblichen Analeptika: Kampfer, Koffein, ferner Digalen und zwei Tabletten Gynergen wurden verordnet.

Plötzlich klagte die Pat. über Kältegefühl in Händen und Füßen und Schmerzen in den Unterschenkeln. Letztere waren in ihrer distalen Hälfte blaurot angelaufen und kalt. Gleichfalls herabgesetzte Ästhesie. Auch die Hände wurden blau verfärbt und eiskalt. Bewegungen

allseitig frei. Der Puls immer noch erhöht, 140 pro Minute.

Es wurden weiter Herzmittel und 2 Tabletten Gynergen verabfolgt. Seit erfolgtem Abort bestanden keine Schüttelfröste mehr, der Ausfluß ließ nach und wurde geruchlos, die Temperatur nur noch mäßig erhöht. Deshalb wurde am 10. September Gynergen abgesetzt.

Die blaurote Verfärbung an den Unterschenkeln nahm allmählich beängstigende Formen an. Trotz Bestrahlung mit der Wintersonne und Einpinselung mit warmem Öl blieben die Füße blauschwarz. Ebenso waren die Hände verfärbt, konnten aber besser bewegt werden als die Füße, deren Bewegungsfähigkeit beinahe stündlich abnahm. In der Meinung, daß es sich um einen Krampfzustand der peripheren Gefäße handelte, gab man täglich Koffein wegen seiner gefäßerweiternden Wirkung auf das periphere System. In den folgenden Tagen besserte sich der Gesamtzustand der Pat. wesentlich. Der Puls wurde langsam. Jedoch zeigten die Hände nun auch blaue Verfärbung und Kälte. Die Füße, die inzwischen vollkommen schwarz geworden sind, indizierten im Hinblick auf die Gefahr der Intoxikation die Amputatio. Dieselbe wurde strikt abgelehnt, so daß man weiter konservative Behandlung durchführte. und abwartete.

Die Haut ging bald in Fetzen herunter, es bildeten sich Blasen mit erst klarem, dann trübem Inhalt, der wieder eintrocknete und zu Borken- und Krustenbildung führte. Die Zehennägel fielen ab, die Schwarzfärbung, die bis zur Mitte der Unterschenkel reichte, ging bis auf die Flecke zurück. Auch da waren schon einzelne hellere Bezirke zu sehen. Aus Ferse und Zehenballen wurden größere Haut- und Gewebefetzen abgestoßen, die eitrige Löcher hinterließen. Schließlich fielen von mehreren Zehen beider Füße die vorderen Kuppen nebst Knochensplittern aus der Endphalange ab. Da die übrigen Partien sich reinigten, hoffte man, die Füße erhalten zu können. Behandlung weiter wie bisher: Täglich mehrmaliges Einpinseln mit warmem, sterilem Öl, dann Koffein, sorgfältiges Verbinden jeder einzelnen Zehe, da dieselben zusammenzuwachsen drohten. Daneben nahm man langdauernde Bestrahlungen mit der Wintersonne vor. 3 Monate nach Beginn der Erkrankung wurden Fußbäder appliziert.

Die ersten Gehversuche verursachten ödematöse Anschwellung, weshalb man tägliche Massage und in der Zwischenzeit Hochlagerung der Beine verordnete. Nach

1½ Jahren konnte die Pat. die ersten kleineren Spaziergänge machen.

Fall IV.

Einen Fall von Spontangangrän im Wochenbett, auch bei gleichzeitiger Gynergenmedikation schildert K i e n l i n.

Die Anamnese der 39 jährigen Pat. ergibt nichts besonderes, auch hat man am Gefäßsystem nichts auffälliges beobachtet. Bemerkenswert ist vielleicht die Tatsache, daß Pat. seit ihrem 18. Lebensjahr nach Anfassen von Gurken, Zwiebeln, Heringen, scharfen Gewürzen usw. an heftigem Juckreiz litt. 10 Minuten nach Berührung dieser Gegenstände trat derselbe auf, und zwar meistens an der linken Hand, zwischen den Fingern. Dabei war die Haut leicht gerötet und geschwollen und manchmal bildeten sich kleine Wasserbläschen.

Die erste Schwangerschaft war 1911. In den letzten Monaten derselben traten im rechten Bein und in der rechten großen Schamlippe Krampfadern auf. Die Geburt und das Wochenbett verliefen normal. 1923 und 1924 aber kam es beide Male zum Abort. Gegen Ende der jetzigen Schwangerschaft bildeten sich schmerzhafte Verdickungen und Krampfadern in beiden Beinen, deshalb war die Pat. 4 Wochen vor der klinischen Aufnahme bettlägerig. Bis zur Leistenbeuge sollen die Beine angeschwollen gewesen sein.

Die Allgemeinuntersuchung am 15. Oktober ergab nichts Pathologisches. Nur geringe Ödeme und Varizen an den Unterschenkeln waren zu sehen. Blutstatus und Kapillaren waren o. B. Die Geburt erfolgte spontan, die Plazenta war vollständig. Wegen der Unterschenkelödeme und der Thrombosen in den Varizen wurden die Beine hochgelagert und feucht verbunden. Medikamentös hatte man unter der Geburt wegen schlechter Wehen zweimal 0,5 ccm Physhormon und wegen stark riechender Lochien in den ersten 3 Wochen post partum täglich 3 Tabletten Gynergen zu je 0,001 gegeben. Am 7. Wochenbettag durfte die Pat. aufsitzen, da die Schwellung und die Schmerzen an den Unterschenkeln zurückgegangen waren. Doch bald kehrten dieselben Beschwerden wieder, deshalb wurde am 9. Tage wieder Bettruhe und Hochlagerung der Beine nötig. Am 11. Tage war deutlich doppelseitige Thrombose der Vena femoralis zu fühlen: An der Innenseite der Oberschenkel, besonders rechts im oberen Drittel, fingerdicker, derber, druckempfindlicher Strang. 2 Tage später stieg die Temperatur auf 38,4 Grad und die Pat.

äußerte starke Schmerzen im rechten Bein. Vom Knie abwärts außerdem Kältegefühl in diesem Bereich. Diese Empfindungen traten bald auch im rechten Fuß auf, Fußrücken und Zehen wurden anämisch; Sensibilität aufgehoben, die Haut verfärbte sich bläulich, die Zehen konnten nicht mehr aktiv bewegt werden, der Arterienpuls, Tibialis anterior, war beiderseits vorhanden. Auf Lichtbogenbehandlung machte sich quälendes Hitzegefühl vom Fußgelenk abwärts bemerkbar. Objektiv war der rechte Fuß wärmer als der linke. Am 24. Tage trat Blasenbildung auf am Fußrücken und an den Kuppen der 1. bis 3. Zehe. Im Verlauf von einer Woche blieb der Prozeß stationär, abgesehen von allmählicher Vereiterung und Abstoßung der Blasen. Die Zehen zeigten danach wieder frisch rosiges Aussehen, nur an der 2. Zehe war immer noch die blauschwarze Kuppe vorhanden. Die Beweglichkeit der Zehen kehrte allmählich wieder, nur die Sensibilität blieb einstweilen noch gestört. Erst bei der Nachuntersuchung war dieselbe bis fast an die Endphalangen zurückgekehrt.

Fall V.

Einen Fall von „Symmetrischer Gangrän beider Füße bei febrilem Abort und gleichzeitiger Gynergendarreichung konnte auch H a y e r beobachten."

Die Frau wird am 1. Oktober eingeliefert. Seit drei Wochen hat sie angeblich schon zu Bett gelegen wegen starker Schmerzen im Unterleib und Fieber. Seit 1 Woche hat sie geblutet, aber Fruchtteile sind nicht abgegangen. 1 Jahr lang besteht gelblicher Ausfluß von wechselnder Stärke.

Die Pat. ist groß, schlank, von Typus isthenicus. Es besteht leichte Protrusio bulbi, lebhafter Dermographismus. Das Abdomen ist leicht aufgetrieben, im linken Unterbauch fühlt man eine Resistenz, die nach oben bis zwei Querfinger unterhalb des Nabels, nach rechts bis zur medialen Linie reicht. Im Bereiche derselben herrscht Dämpfung und Défense musculaire. Die Genitaluntersuchung ergibt weiches Corpus uteri und einen von diesem nicht abtrennbaren Adnextumor. Das linke Sacrouterinligament ist an den linken Adnexen adhärent, daumendick infiltriert und spindelförmig aufgetrieben. Man behandelt vorerst konservativ. Das einzige Medikament in dieser Zeit ist das Digipuratum dreimal 0,1 täglich bis zu zwölf Tabletten Gesamtmenge.

Plötzlich machen einige Tage später schwere Blutungen sofortiges Eingreifen notwendig. Der Zervikalkanal ist für den Zeigefinger durchgängig. Am inneren Muttermund stößt man auf Plazenta, die digital abgelöst wird. Die Frucht muß früher schon abgegangen sein. 1,0 Gynergen intramuskulär bewirkt gute Kontraktion des Uterus. Der Puls wird schlecht, deshalb verordnet man Hexeton. Vom 16. ab wird dreimal täglich 1 Tablette Gynergen verabfolgt und bis zum 19. ist bereits Entfieberung eingetreten. Die Pat. äußert Klagen über zeitweiliges Stechen in den Füßen und Waden. Objektiv ist dagegen nichts zu finden, die Füße sind warm, die Bewegungen frei. Auch bestehen keine Par- oder Anästhesien und kein Anhalt für eine Thrombose. Subjektiv ist zu bemerken, daß die Patientin weder Kribbeln noch Taubsein in den Füßen verspürt. Trotzdem wird Gynergen abgesetzt. Die Frau klagt weiter über die gleichen Beschwerden. Die Unterschenkel sind am anderen Tage im unteren Drittel blau marmoriert. Die Füße sind kalt, die Ästhesie herabgesetzt. Alle therapeutischen Maßnahmen, Lichtbogen, warme Bäder, Atropin usw. haben geringen Erfolg. Im Gegenteil, der Prozeß schreitet fort unter periodisch auftretenden Schmerzen. Es besteht nun kein Zweifel mehr, daß die Füße verloren sind. Die Amputation wird vorgenommen und zwar beider Füße. Bei der Operation fällt auf, daß trotz Abnahme der Staubinde nur tropfenweise Blut herausläuft. Jedoch ist der Heilungsverlauf günstig. Der Adnextumor bildet sich zurück und die Pat. kann entlassen werden.

Von Wichtigkeit ist, daß die Pat. beim Einsetzen der Erscheinungen diese auch an der linken Hand bemerkte. 2 Tage lang war diese vollkommen anämisch, kalt und fast anästhetisch. Durch Massage und aktive Bewegungen konnte der Prozeß zum Stillstand und zur Besserung gebracht werden.

Pathologisch-anatomischer Befund:

Makroskopisch: „sämtliche Arterien sind außerordentlich stark kontrahiert, auf dem Querschnitt ist das Lumen im allgemeinen nur stecknadelspitzengroß. Die Venen sind gleichfalls eng, streckenweise ist eine tiefere Vene thrombosiert." Mikroskopisch: „Dicke Wand, enges Lumen der Arterien."

Secalepräparate wurden vorher weder vom behandelnden Arzt, noch von der Hebamme gegeben. Der Verdacht auf kriminellen Abort mußte fallen gelassen werden.

Fall VI.

Als letzten Fall eine Veröffentlichung von Spiegel: „Wieder ein Fall von Gynergenvergiftung." Es handelt sich um eine 25jährige Frau, die vor etwa 4 Monaten entbunden hat. Der Autor verordnete, da Pat. bei der vorangegangenen Geburt vor 4 Jahren eine starke Atonie hatte, auch jetzt, nach Lösung der Plazenta, 1 ccm Gynergen und für die folgenden Tage eine Originalpackung Gynergentabletten (Inhalt 25 Tabletten), und zwar sollte Pat. 3 Tage lang 3 Tabletten nehmen und dann absetzen.

Nach 2 Monaten kam die Pat. wieder zur Sprechstunde mit den Beschwerden einer verstärkten Monatsblutung, die er mit Liquidrast behandelte. „Die einen Monat später auftretende Regel war von gleicher Art. Da sich die Blutung auf Liquidrast ebensowenig besserte, die letzte, die am 6. August auftrat, von gleicher Stärke war, beschloß ich, bei der Kranken eine Formalinätzung des Endometriums vorzunehmen. Diese machte ich am 10. August ohne jeglichen Erfolg, so daß ich der Pat. empfahl, als sie sich wieder am 13. August vorstellte, eine Abradierung der Schleimhaut vornehmen zu lassen. Die Pat. hatte verschwiegen, daß sie von der Entbindung her noch Gynergentabletten hatte (10. April 1928) und diese neben dem Liquidrast am 9., 10. und 11. August, täglich je zwei Tabletten, genommen hatte.

Am 14. August wurde nunmehr die Auskratzung des hyperplastischen Endometriums in Leitungsanästhesie vorgenommen, die Uterushöhle mit Formalin geätzt und dann, wie üblich, 1 ccm Gynergen eingespritzt. Nach drei Stunden kollabierte die Frau mit den charakteristischen Zeichen eines schweren Ergotismus, wie Erbrechen, Kardialgie, starke Schmerzen im Verlauf der beiden Femoralarterien bis in die Wadengegenden, Schwindel, Krämpfe, Bewußtlosigkeit in Zwischenräumen von $1^1/_2$ bis 2 Stunden, Vaguspuls von 40 bis 52 Schlägen. Da es sich um eine zarte, etwas wehleidige Frau handelte, nahm ich an, die Beschwerden rührten von dem Formalin her, das durch die Eileiter in die Bauchhöhle geflossen sei, und hier eine örtliche Peritonitis verursacht habe. Der Leib war jedoch völlig weich, zeigte nirgends Druckempfindlichkeit. Es bestand auch keine Bauchdeckenhyperästhesie. Bei Erkundigungen stellte sich nun heraus, daß Pat. die von den im April verordneten Gynergentabletten neben den Liquidrasttropfen eingenommen hatte.

Pantopon, Cardiazol blieben völlig erfolglos. Auch die Wärmepackungen um die Gliedmaßen neben den anderen symptomatischen Mitteln hatten keinerlei Wirkung. Wie im Falle Goldberger verordnete Spiegel auch hier nach dem Pharmakologen Wiechowsky eine Mischung von Theophyllin, Koffein, Natr. salicyl. und Natr. nitros. in Maximaldosen, außerdem Euphyllin „Byk" intramuskulär. Am nächsten Tage dauerte das Erbrechen an, es trat Kribbeln in den fernliegenden Teilen der Gliedmaßen auf, dauerndes Erbrechen, Krallenstellung der Hände, starke Zyanose der Hände und Füße bei erhaltenem Puls. Pat. erbrach auch noch in den nächsten beiden Tagen. Die Benommenheit hörte am 16. August auf. Die Kontrakturstellung der Finger, Zuckungen und Parästhesien waren fast völlig geschwunden. Der Puls hatte sich am Tage nach der Ausschabung erhöht. Temperatur außer am Nachmittag des 15. August = 37,4 Grad, stets normal.

In wieweit in den Fällen Goldberger, Brandes, Kienlin, Heyer und dem der Breslauer Klinik, dem Gynergen die entstandenen Schädigungen zuzuschreiben sind, geht aus folgenden Überlegungen an Hand der aufgeführten Fälle hervor.

Zu Fall 1 von der Breslauer Klinik ist zu sagen, daß der Temperaturanstieg nach 6 Tagen im Puerperium keine Seltenheit ist, zumal nach artifizieller Entbindung. Gynergen zu geben auf Grund dessen, da außerdem der Uterus schlecht involviert war, dürfte indiziert gewesen sein. Eine gonorrhoische Infektion und ihre Folgen kann auf Grund der Untersuchung ausgeschlossen werden, ebenso zeigte das Blutbild keine Besonderheiten, jedenfalls war objektiv nicht der Charakter einer septischen Erkrankung nachzuweisen, vor allem keine Leukozytose. Gegen eine neurospastische Veranlagung spricht die Anamnese und die Einseitigkeit des Prozesses. Dagegen kann hier an eine Überdosierung des Secalepräparates gedacht werden. Im Verlaufe von 14 Tagen bekam die Pat. 51 mg Gynergen und 9 ccm Secale, dabei wurde an 2 Tagen, nach Beginn des Ergotismus, Gynergen weiter appliziert, erst dann abgesetzt.

Im Fall II glaubt Goldberger in anschließender kritischer Betrachtung, eine puerperale Gangrän ausschließen zu können. Die normalen Herzverhältnisse widersprechen einer einfachen septischen Embolie. Thrombose der Fußarterie kommt nicht in Frage wegen der prompten

Wirkung des Theophyllins. Die vasomotorischen Erscheinungen in Gestalt livider Flecken und völlig anämischer weißer Bezirke sprechen gegen eine Endarteriitis obliterans auf septischer oder toxischer Grundlage. Er hält es dagegen für möglich, daß auf Grund septischer oder toxischer Schädigung die Gefäße für andere Gifteinwirkungen, namentlich für Ergotamin, sensibilisiert wurden. Er zieht ferner eine Raynaudsche Gangrän in Erwägung, die sich ihrem Symptomenkreis nach mit dem des Ergotismus gangraenosus deckt, doch treten bei ersterer die vasomotorischen Störungen anfallsweise auf, während hier die Erscheinungen dauernd vorhanden sind. Schließlich mußte er an die Möglichkeit einer Überdosierung denken, doch er betont ausdrücklich: „Wir verabreichten am 17. Oktober 1 ccm Gynergen = 0,5 mg Ergotamintartrat in Form einer intramuskulären Injektion und gaben in den folgenden 4 Tagen täglich dreimal 12 Tropfen Gynergen per os, während in der von der Fabrik gegebenen Anweisung zwei- bis dreimal täglich 15 bis 30 Tropfen empfohlen werden." Er zieht ferner eine konstitutionelle Gefäßveränderung in Betracht. Die kapillarmikroskopische Untersuchung, die nach einem Jahre vorgenommen wurde, zeigte starke Windung der Kapillaren von wechselnder Weite und „ausgesprochen wechselnder Strömung, im ganzen langgestreckt und eng." Diese Vasoneurose vergesellschaftet mit toxischer Schädigung der Gefäße scheinen als prädisponierende Momente zu einer Idyosynkrasie für Gynergen geführt zu haben.

Brandeß lehnt in seinem Falle (Fall III) die in Betracht kommende puerperale Gangrän ab, da das periphere Gefäßsystem ganz allgemein betroffen wurde, nämlich Füße, Hände, Gesicht. Die vorhandene Lues komplizierte den Fall, besonders die vorgenommene Salvarsankur. Letztere durchgeführt von einem geübten Facharzt. Da in der Literatur kein Fall von symmetrischer Gangrän im Gefolge von Lues oder Salvarsaninjektionen bekannt ist, zumal bei frisch akquirierter Lues, so glaubt Brandeß, es wäre immerhin möglich, daß es dadurch zu einer „Alteration" der Gefäße gekommen ist, die den eigentlichen Prozeß begünstigten. Außerdem bestand Kreislaufschädigung, anscheinend toxischer Natur, im Anschluß an den septisch-kriminellen Abort. „Diese beiden Umstände zusammen mit der Tatsache, daß es sich um eine sehr zarte, sensible Pat. handelte, schufen die Voraussetzung dafür, daß die an sich geringen Gynergenmengen (in 4 Tagen

1 ccm und 7 Tabletten) bei der Pat. zu einem Ergotismus gangraenosus geführt haben."

Im Falle IV handelt es sich um einseitige Gangrän. So das Urteil des Autors: „Da schon früher Varizen und Kreislaufstörungen vorhanden waren, könnte man an eine lokale Ursache denken. Arterieller Verschluß durch Embolie bei Endokarditis oder offenem Foramen ovale kommt nicht in Frage. Primäre Arterienthrombose läßt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, zumal viele Fälle nach Amputationen solche aufwiesen und einseitig waren. Eine reine Venenthrombose ist nicht denkbar, da die Schwellung zu gering war. Raynaudsche Gangrän tritt nur symmetrisch auf. Dreimal länger als es sonst zu geschehen pflegt, wurde Gynergen gegeben. Wegen des übelriechenden Wochenflusses und der bestehenden Thrombose haben wir eine derartige Medikation für wünschenswert gehalten. Wir haben geglaubt, bei der geringen Dosierung von dreimal 0,001 per os dieselbe durchführen zu können. In unserem Falle hat die übliche Symmetrie gefehlt und die Erscheinungen sind auf einen Fuß beschränkt geblieben. Derartige einseitige Veränderungen sind auch sonst nach Secaledarreichungen beobachtet worden. Man müßte dann annehmen, daß das Gefäßsystem der einen Seite eher zu einem spastischen Verschluß neigt als die andere. Da Gnyergen sehr stark auf die Vasomotoren einwirkt (Kollapse bei intramuskulärer Verabfolgung) müssen wir annehmen, daß Gynergen wohl nicht die einzige, aber doch die wesentliche Ursache der Gangrän gewesen ist, auch wenn sich eine primäre Arterienthrombose nicht mit Sicherheit ausschließen läßt."

Der Fall H e y e r läßt zunächst auch an eine puerperale Gangrän denken. Doch sprechen dagegen der pathologische Befund und die Beteiligung der linken Hand. Normaler Herzbefund und Beteiligung der beiden Füße mit der linken Hand schließen eine arterielle Embolie aus. Lues, Tabak und Alkoholmißbrauch, sowie Arteriosklerose können ausgeschlossen werden. An eine toxische Komponente wäre hier immerhin zu denken, da man symmetrische Gangrän nach Infektionskrankheiten, wie Typhus, Masern, Puerperalfieber usw. beobachtet hat: „Die pathologischen Veränderungen aber sind sekundärer Art und bieten nur Aufschlüsse in negativem Sinne. Klinische und pathologische Befunde zeigen hier einen Fall schwerster Gefäßspasmen. Daß eine Frau mit normaler Konstitution die Menge Gynergen von 1 ccm und 12 Tabletten im Ver-

laufe von 6 Tagen nicht vertragen sollte, ist nicht gut denkbar. Es müssen prädisponierende Momente hinzukommen. Anamnese und Status weisen hin auf eine Pat. mit neurospastischer Diathese oder Angioneurose. Schon früher hat die Frau häufig „eingeschlafene" Hände und Füße mit Kribbeln und kalte Extremitäten gehabt. Dann finden wir zarte Haut mit weichen Gefäßen und lebhaftem Dermographismus." Menschen mit basedowoidem Aussehen ohne äußerlich feststellbare Schilddrüsenveränderung neigen ganz besonders zu Gefäßlabilität. Im Gefolge von Basedowscher Krankheit wurde symmetrische Gangrän der Füße beobachtete. Heyer glaubt, es beständen irgend welche Beziehungen auch bei diesen Basedowoiden Typen, also auch bei seiner Pat. zu der Gangrän. Neurospastische Diathese, Anämie und eventuell Toxinwirkung kommen hier zusammen. Die praktisch wichtige Frage sei eben die gleichzeitige Gynergendarreichung. Man hat nach Meinung Heyers Grund, eine Gegenindikation für die Gynergenverordnung aufzustellen, wenn auch nur in wenigen Fällen.

Spiegel nennnt seinen Fall einen akut-subakuten Fall von Gynergenvergiftung durch länger dauernde Secalegaben. „Bei einer alleinigen Gabe von Liquidrast dreimal täglich 15 Tropfen 3 bis 4 Tage lang mit darauffolgender einmaliger Gynergenspritzenverabreichung hätte es auf keinen Fall zu einem Ergotismus kommen dürfen, genau so wenig, wie seinerzeit, als ich der Kranken bei der zweiten Entbindung eine Spritze von 0,0005 g Ergotamintartrat mit folgenden Tabletten dreimal 1 täglich, drei Tage lang verordnete. Die chemische Konstitution zwischen Gynergen und Liquidrast ergab nichts gemeinsames, so daß ein Ergotismus bei alleiniger Verordnung von Liquidrast mit 1 Gynergeninjektion nie aufgetreten wäre".

Die Gesamtdosierungen in den genannten Fällen betrugen, in Milligramm ausgedrückt, kurz wie folgt:

1. Breslau, in 14 Tagen = 51 mg Gyn. + 9 ccm Secale. 2. Goldberger, in 5 Tagen = 0,5 mg Gyn. + 3×12 Tr.Gyn. 3. Brandeß, in 4 Tagen = 7,5 mg Gyn. 4. Kienlin, in 21 Tagen = 63 mg Gyn. 5. Heyer, in 6 Tagen = 12,5 mg Gyn. 6. Spiegel, in 3 Tagen = 0,0065 mg Gyn.

Bei 1 und 4 ergeben sich die Folgen ohne weiteres aus der hohen Überdosierung. Bei den anderen Fällen kam es zu einer gewissen Potenzierung der Schädigungen. Das wesentliche war dabei wahrscheinlich eine konstitutionelle Komponente. Toxisch septisch bedingte Gefäßschädigung,

neurospastische Diathese, Anämie usw. bilden allem Anschein nach ein prädisponierendes Moment, wobei es nur eines geringen Anstoßes bedarf (als solcher ist das Gynergen zu betrachten), um Ergotismus oder Ergotismus gangraenosus hervorzurufen.

Außerdem ist, wie Fall Spiegel lehrt, stets zu berücksichtigen, daß der puerperale Uterus offenbar eine größere Menge Gynergen zu vertragen scheint als der menstruierende.

In welcher Weise das Ergotamin auf das Gefäßsystem einwirkt, ist einstweilen noch eine Streitfrage. Den neuesten Aufzeichnungen Ganters und Rothlins zufolge verursacht es sowohl Gefäßerweiterungen als auch Gefäßverengerungen. Letzteres nur in großen Dosen. In kleinen Mengen beeinflußt es den Sympathikus, in großen Mengen hat das Gynergen gleichzeitig muskuläre Wirkung. Wenn nun in kleinen Dosen, wie im Falle Heyer, Gangrän auftritt, und die pathologisch anatomische Untersuchung Gefäßspasmen ergab, so müßte noch ein anderer Faktor da sein, der entweder physiologisch oder pathologisch bedingt, statt Tonusherabsetzung Steigerung verursacht, wenn man überhaupt eine Gynergenschädigung vor sich hat.

Es erhebt sich nunmehr die praktisch wichtige Frage, wieviel Gynergen gegeben werden darf. Die üblichen von der Fabrik angegebenen Dosierungen werden bei sonst gesunden Frauen keinen Schaden verursachen, wenn nicht überdosiert wird. Es ist natürlich gefährlich, innerhalb von 14 Tagen z. B. 51 mg Gynergen neben 9 ccm Secale zu verabreichen, wie im Falle Breslau. Andererseits müßte man Frauen, bei denen Gynergen gegeben werden soll, einer genauen Allgemeinuntersuchung mit Erhebung einer eingehenden Anamnese unterziehen. Solche mit labilem Gefäßsystem sind vorläufig von der Gynergentherapie auszuschließen bzw. mit ganz kleinen vorsichtig tastenden Dosen zu behandeln. Inwieweit die Vermutung Heyers zu Recht besteht, daß in seinem Falle der Morbus Basedow zusammen mit Gynergen zur Gangrän geführt hat, sei noch dahingestellt, wird doch Gynergen zu therapeutischen Zwecken bei Basedowscher Krankheit angewandt und wie wir lesen, mit teilweise gutem Erfolge: In einer an der Baseler chirurgischen Klinik von F. Merke erschienenen Arbeit werden die bisherigen Erfahrungen mit Gynergen bei Morbus Basedow mitgeteilt. Wenn dem Gynergen auch keine Dauerheilwirkung zuzuschreiben ist,

so glauben die Autoren doch, wie Adlersberg und Porges, daß dem Ergotamin eine günstige Wirkung nicht abzusprechen sei. Man hat beobachtet, daß es zu einer Verlangsamung des Pulses kommt, Palpitationen und Beklemmungszustände schwinden, daß die für Basedow im Elektrokardiogramm typischen abnorm hohen Vorhofs- und Nachschwankungen nach Gynergenmedikation erniedrigt und die kurze Überleitungszeit verlangsamt wird. Außerdem trat, wie einige Autoren beobachteten, nach Gynergen Erniedrigung des Grundumsatzes ein. Porges konnte sogar Engerwerden der Lidspalte, Schwinden des Graefeschen und Moebiusschen Symptomes feststellen. Immerhin stehen diese Erfolge noch vereinzelt da und Mißerfolge sind auch dabei gesehen worden. Ob Gynergen bei schwangeren Basedowkranken anders wirkt als bei Nichtgraviden, steht noch offen.

Contraindiziert ist Gynergen intra partum. Mit Vorsicht anzuwenden bei allen gynäkologischen Blutungen.

Ich empfehle daher bei ganz gesunden Frauen post partum die Fabrikdosis 2 bis 4 Tabletten bzw. ½ bis 1 Ampulle Ergotamintartrat täglich. Sonst 2 Tabletten täglich bzw. ½ Ampulle subkutan mit vorsichtiger Steigerung, wenn die gewünschte Wirkung ausbleibt. Aufgabe des Arztes ist es, in jedem einzelnen Falle zu beobachten, wie der Organismus auf eine geringe Menge Gynergen anspricht, er muß, um mit Boewing zu sprechen, „individualisierend" vorgehen. Im allgemeinen ist wohl zu sagen, daß die Gynergenfrage noch immer nicht ganz gelöst ist und es wird Aufgabe der Forschung sein, an Hand von klinischen Erfahrungen und Laboratoriumsuntersuchungen hier Klarheit zu bringen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich sowohl Herrn Prof. Dr. Fraenkel als auch Herrn Privatdozent Dr. Hermstein meinen besten Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas und die vielen Anregungen bei Anfertigung der Dissertation.

Literaturangaben.

1. von Mikulicz-Radecki, „Über Gynergen". Zentralblatt für Gynäkologie 1924, Nr. 36.
2. E. Rothlin u. K. E. Schegg, „Über den heutigen Stand des Mutterkornproblems". Wiener Med. Wochenschrift 1925, Nr. 36 u. 38.
3. A. Stoll u. E. Rothlin, „Über Mutterkornpräparate". Schweizer Med. Wochenschr. 1927, Nr. 5.
4. Sophie Lützenkirchen, „Atonia uteri". Münch. Med. Wochenschrift 1923, Nr. 49.
5. O. Fohr, „Die orale Verabreichung des Mutterkornhauptalkaloids in der Gynäkologie und Geburtshilfe". Zentralblatt für Gynäkologie 1927, Nr. 3.
6. G. Ganter, „Über die Ausscheidung des vegetativen Nervensystems am Kreislauf". Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 113, Heft 3 und 4.
7. P. Caffier, „Über Secale-Infus, seinen Wirkungswert und seine Verwendungsberechtigung". Zentralblatt für Gynäkologie und Geburtshilfe 1927, Nr. 42.
8. Guggisberg, „Über Gynergen". Schweizer Med. Wochenschrift 1924, Nr. 4.
9. W. Körting, „Ist Gynergen unschädlich?" Klin. Wochenschrift 1923, Seite 1160.
10. K. Boewing, „Gynergen, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Atomia uteri". Münchener Med. Wochenschrift 1922, Nr. 8.
11. M. Turold, „Über Gynergen". Med. Klinik 1923, Nr. 33 und 34.
12. K. Weinsheimer, „Erfahrungen mit der wirksamen Secalesubstanz". Monatsschr. für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. LXIV.
13. E. Heyer, „Symmetrische Gangräen beider Füße bei febrilem Abort und gleichzeitiger Gynergendarreichung". Zentralblatt für Gynäkologie 1927, Nr. 27.
14. Spiegel, „Wieder ein Fall von Gynergenvergiftung". Zentralblatt für Gynäkologie 1928, Nr. 46.
15. H. Meyer, „Meine Erfahrungen mit dem Gynergen" (Sandoz) bei der Behandlung des Morbus Basedowie". Med. Klinik 1927, Nr. 44.
16. Porges, „Basedow". Med. Seminar 1926.

Lebenslauf.

Am 27. Januar 1903 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Hugo Schäfer zu Witten i. W. geboren. Ich bin katholischer Konfession und Preuße. Nach 3 Volksschuljahren besuchte ich das Lyzeum der Ursulinen in Saarbrücken, darauf 3 Jahre das Staatliche Ludwigsgymnasium dortselbst und erlangte Ostern 1923 das Zeugnis der Reife.

Im Winter 1923 wurde ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau für die medizinische Fakultät immatrikuliert. Ich studierte außerdem in Tübingen und Wien, bestand das medizinische Vorexamen in Breslau und zwar im Sommer 1925, ebenso das medizinische Staatsexamen Anfang März 1929.

Elfriede Schäfer.